

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	WANG YAPING
論文審査担当者	主査 樋口 京一 副査 関島 良樹 ・ 福島 菜奈恵
論文題目	<p>Polyunsaturated fatty acid deficiency affects sulfatides and other sulfated glycans in lysosomes through autophagy-mediated degradation (多価不飽和脂肪酸欠乏は、ライソゾームにおいてオートファジーを介した分解を通じてスルファチドおよび硫酸化グリカンに影響を与える)</p>
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】 硫酸化スフィンゴ糖脂質であるスルファチドやグリコサミノグリカンなどの硫酸化グリカンは脳や腎で重要な生理機能を発揮している。スルファチドやグリコサミノグリカンはライソゾームで分解され、それらの代謝変化はアルツハイマー病など多くの疾病発症に関連する。多価不飽和脂肪酸は生体内の必須成分であり脳疾患や腎疾患の発症に重要な働きをすることが知られているが、ライソゾーム基質の代謝過程やその関連疾患における重要性は不明である。本研究では多価不飽和脂肪酸欠乏食投与に伴う、脳と腎のライソゾーム基質の変化を解析した。</p> <p>【方法】 8-9 週齢の野生型オスマウス (C57/BL6J) を普通食群、不飽和脂肪酸欠乏食群、不飽和脂肪酸欠乏食+不飽和脂肪酸投与群の3群に分け、投与0週 (n=3)、5週 (n=4)、8週 (n=4) の時点で脳および腎サンプルを採取した。組織中のスルファチドは脂質抽出後にマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析機 (MALDI-TOF MS) で定量した。組織中のグリコサミノグリカンは、パブリン処理後に測定キットを用いて定量した。組織学的解析は免疫染色および電子顕微鏡を用いて施行した。スルファチド代謝、ライソゾーム酵素、オートファジー関連因子の mRNA と蛋白発現は、それぞれ real-time PCR 法及び Immunoblot 法を用いて比較検討した。群間における統計的有意差は ANOVA、Post hoc test、時系列変化については unpaired Student's t-test により検定し、$p<0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。</p> <p>【結果】 5 週間以上の多価不飽和脂肪酸欠乏食投与により、脳および腎におけるスルファチド含有量が低下し、スルファチド分解酵素である arylsulfatase A と galactosylceramidase が増加した。両臓器においてオートファゴリソゾームが多数観察され、オートファジー抑制経路である Erk/mTOR 経路が抑制されていたことから、スルファチド含有量の低下はオートファジーの亢進に伴うスルファチド異化亢進に起因すると考えられた。他のライソゾーム基質であるグリコサミノグリカンも同様に低下していた。多価不飽和脂肪酸欠乏食を投与したマウス脳において、アルツハイマー病の発症初期に見られるアミロイド β 前駆体タンパクの減少が認められた。このモデルに多価不飽和脂肪酸の補充を行うと、上記の異常は全て消失した。</p> <p>【結論】 多価不飽和脂肪酸欠乏は、脳と腎においてオートファジーとライソゾーム機能の活性化をもたらし、スルファチドやグリコサミノグリカンなどのライソゾーム基質を減少させることにより、様々な疾病発症に関連する可能性が示唆された。本研究は、多価不飽和脂肪酸の欠乏により生じる病態を理解する上で、新たな知見を提示している。</p>

